

Hogyan válasszunk megfelelő szert?

Új kérdések az áttétes melanoma kezelésében

OLÁH JUDIT¹, GYULAI ROLLAND²

¹Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged, ²Pécsi Tudományegyetem, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Oláh Judit, SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
6720 Szeged, Korányi fasor 6.,
e-mail: lazarne.olah.judit@med.u-szeged.hu

Közlésre érkezett:

2016. január 4.

Elfogadva:

2016. január 26.

Az elmúlt néhány évben a metasztatikus melanoma kezelésében teljes szemléletváltozás következett be: nyolc új gyógyszer, köztük három immunterápiás, négy molekuláris célpontú szer, illetve egy onkolitikus vírus került alkalmazásra a napi gyakorlatban. A megváltozott terápia az áttétes melanomában szenvedő betegeknek jelentős túlélési esélyt jelent. A megfelelő támadáspontú gyógyszer kiválasztása az adott egyénnél azonban számos szempont együttes értékelését és mérlegelését teszi szükségessé, mely gyakran nagy kihívás az onkológiai munkacsoport számára. A jelen közleményben a gyógyszerválasztás gyakorlati kérdéseit összegezzük. Magyar Onkológia 60:17-21, 2016

Kulcsszavak: melanoma, célzott terápia, immunonkológia, BRAF-gátló, MEK-gátló

The last few years brought about a complete paradigm-shift in the field of melanoma therapy: eight new drugs, including three immuno-oncologic, four targeted and one oncolytic virus, became available in the daily practice. These new treatments provide a significantly increased overall survival potential for patients with metastatic melanoma. Choosing the optimal treatment for the individual patient, however, requires the careful evaluation of several patient- and drug-related factors, and poses a great challenge for the oncologists. This review summarizes the practical aspects of the selection of the optimal melanoma treatment.

Oláh J, Gyulai R. How to choose the optimal therapy? New issues in the treatment of metastatic melanoma. Hungarian Oncology 60:17-21, 2016

Keywords: melanoma, targeted therapy, immuno-oncology, BRAF inhibitor, MEK inhibitor

BEVEZETÉS

Az elmúlt néhány év molekuláris genetikai és immunológiai alapkutatásai révén olyan új adatokra derült fény, melyek megteremtik a melanoma malignum kialakulásának és to-vaterjedésének jobb megértését, és ezzel együtt e rettegett kór eredményes gyógyításának lehetőségét is. Boris Bastian munkacsoportja 2005-ben a New England Journal of Medicine-ben közölte mérföldkőnek tekinthető munkáját a melanoma molekuláris megközelítéséről [1]. A korábban klinikai jellegzetességek alapján képzett melanoma-alcsoportok háttérben különböző jelátviteli utak károsodását sikerült igazolniuk [2, 3]. Az eredmények teret nyitottak a molekulárisan célzott terápiás kutatások elindulásának melanomában is [2, 3]. Rendkívül előremutató a munkacsoport legfrissebb közleménye is, amelyben már azt tárják fel, hogy milyen genetikai eltérések sorozata vezet a benignus prekursor lézióktól a már kialakult melanoma progressziójáig [4].

Mivel negyven éven át nem történt lényeges előrejutás az áttétes melanoma kezelésében, különösen nagy szenzációt jelent és a rohamos fejlődést tükrözi az a nyolc új gyógyszer (ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, nivolumab, pembrolizumab, trametinib, cobimetinib, talimogene laherparepvec), mely ebben az indikációban 2011 óta az onkológiai terápiás palettán megjelent. Az új szerek egy része a melanoma kialakulásában alapvető driver mutációk feltérképezésén alapul. Ugyanakkor két terápiás terület, az immunonkológia és az onkolitikus vírusok esetén is ezen új eljárások gyakorlati alkalmazhatóságának bizonyítása elsőként melanomában történt – igazolva azt is, hogy bizonyos daganatoknál, így a melanománál is új szemléletre, megközelítési módra van szükség a terápiás siker érdekében. Az elmúlt évek során annyira felgyorsultak a klinikai kutatások a melanoma terén, hogy a terápiás útmutatók sem képesek időben követni a legújabb eredményeket, és szinte már megjelenésükkor elavultakká válnak. Ugyan a jelenleg hatályos nemzetközi irányelvek szerint – az ESMO és az NCCN (www.nccn.org/professionals/physician.../melanoma.pdf) irányelvei alapján – a fent felsorolt új támadáspontú szerek csaknem mindegyike alkalmazható akár első vonalbeli kezelésként is áttétes melanomában, az adott beteg számára optimális gyógyszer(ek) kiválasztása sokszor rendkívül bonyolult feladat [5].

A terápiás terv kialakítása során a daganat molekuláris genetikai paraméterei jelentik a legbiztosabb kiindulási pontot, ezért a molekuláris genetikai vizsgálatok elvégzése a terápiás konzekvenciával bíró szomatikus mutációk (BRAF, c-KIT, esetenként NRAS) tekintetében kulcsfontosságú. A terápiás döntéshez nélkülözhetetlen továbbá a meglévő tumor tömegének és a daganatos folyamat terjedési ütemének meghatározása, illetve az áttétek helyének – elsősorban a központi idegrendszer érintettségének – felmérése is [6]. A kezelési terv felállításakor semmiképpen sem hagyható figyelmen kívül a beteg általános állapota, életkora és az esetleges társbetegségek [6]. Mi több, a várható hatás kifejlődésének ideje és tartama mellett a kezelések következtében kialakuló

– a klasszikus onkológiai mellékhatásspektrumtól gyakran jelentősen eltérő – komplikációk kockázatát is mérlegelni kell. Ezeknek a kérdéseknek az eldöntéséhez egyre többször szükséges kiegészíteni az egyébként is multidiszciplináris onkológiai munkacsoportot a klinikai immunológiában, endokrinológiában, gasztroenterológiában, kardiológiában jártas kollégákkal. Speciális helyzetekben viszont a körülmények között tájékoztatott beteg preferenciája lehet a döntő. Szinte lehetetlen ennyi szempontot úgy figyelembe venni, hogy az egyaránt megfeleljen a szakmai szabályoknak, valamint a beteg sokszor túlzott elvárásainak is. Az optimális szer kiválasztásával kapcsolatos döntéseinkben nem hagyhatjuk figyelmen kívül a finanszírozó által jogosan támasztott optimális költséghatékonysági arányt sem [7].

A fentiek tükrében számos kérdés vetődik fel a napi gyakorlatban. Kik azok a páciensek, akiknek a kezelésében az immunonkológiai szerek az elsőként választandók és kik azok, akik inkább a célzott terápiáktól várhatnak hosszabb tünetmentességet és egyben hosszabb életet? Mennyi ideig és milyen sorrendben alkalmazzuk a fenti kezeléseket? Bár napjainkig kevés a magasabb szintű bizonyíték a felsorolt kérdésekkel kapcsolatban, jelenlegi összefoglaló közleményünkben mégis törekedtünk a mindennapi dermatoonkológiai gyakorlat szémszögéből áttekinteni az Európában törzskönyvezésre került és hazánkban is elérhető melanomakezelésre szolgáló gyógyszerekkel kapcsolatos mérvadó információkat. Mivel a talimogene laherparepvec csak röviddel a kézirat készítése előtt került befogadásra, és alkalmazásával kapcsolatban csak igen kevés hazai tapasztalattal rendelkezünk, illetve, mivel a készítmény csak nem viszcerális (azaz bőr- vagy nyirokcsomó-) metasztázisok esetén alkalmazható, a közlemény ezt a szert nem tárgyalja.

AZ IMMUNONKOLÓGIAI CÉLZOTT KEZELÉSEK ELŐNYEI

Jól ismert, hogy a melanoma a leginkább immunogén daganatok egyike, ezért évtizedekkel korábban már próbálkoztak különböző immunológiai ágensek, így az interferonok és interleukin-2 alkalmazásával is a melanoma kezelésében. Az első nagy áttörést azonban egy citotoxikus T-limfocita antigén 4 (CTLA-4) gátló monoklonális antitest, az ipilimumab alkalmazása jelentette a műtéttel nem kezelhető, áttétes melanoma terápiájában. A fenti szer az immunrendszer természetes gátló mechanizmusainak feloldásával hoz létre citotoxikus T-sejt-aktivációt. Ennek eredményeként a kezelt esetek kisebb hányadában tartós, akár éveken át fennálló remisszió tapasztalható [8]. A klinikai vizsgálatok ígéretes eredményei alapján 2011-ben – először az Egyesült Államokban, majd nem sokkal később Európában – soha nem látott gyorsasággal regisztrálták gyógyszerként az ipilimumabot a kiterjedt, nem operálható melanoma másod-, majd később első vonalbeli kezelésére [9]. A hatásmechanizmusból adódóan az ipilimumabra adott kedvező válasz kifejlődéséhez nemritkán hónapokra is szükség lehet, így csak olyan páciensek alkalmasak e gyógyszerrel történő kezelésre, akiknél

a daganatterjedés nem tekinthető gyorsnak, illetve nincsenek nagy tömegű, súlyos tüneteket okozó áttétek. További problémát jelent, hogy a mai ismeretek szerint nincs olyan objektív biomarker, mely előre jelezhetné a terápiás sikert, így ez is nehezíti az ipilimumabkezelésre legmegfelelőbb betegcsoport kiválasztását. Az ipilimumabterápia előnyeként említendő, hogy a kezelés során a beteg mindössze 4 infúziót kap (3 mg/ttkg dózisban), mely 3 hetente alkalmazva összesen 10 hét alatt lezajlik, így a kezelés a betegek számára rendkívül kényelmes. A klinikai vizsgálatokból ismert – korábban más terápiáknál soha nem látott – hosszan tartó, tünetmentes túlélést néhány hazai melanomás betegnél is meg tapasztalhattuk.

Szembesülnünk kellett azzal a nehézséggel is, hogy a szokványos képalkotó vizsgálatokon alapuló tumorértékelés (RECIST 1.1 kritériumok alapján) nem mindig mérvado, és sok esetben csak a radiológiai vagy klinikai progresszió után fejlődik ki a kedvező válasz (10). Előfordul, hogy nehéz elválasztani a valódi progressziót az immunsejtek infiltrációjából adódó látszólagos daganatnövekedéstől, mely egyes esetekben feleslegesen új kezelés indítását eredményezi, másoknál viszont késleltetheti a szükséges terápiamódosítást. Az ún. immunológiai alapú (immune-related) válaszkritériumok alapján való daganatértékelés kihívást jelent a hazai radiológusoknak, mivel csupán néhány onkológiai központban van némi tapasztalat ezen a téren (11).

Az immunrendszer fiziológiás egyensúlyát fenntartó, fékként működő molekulák blokkolása új típusú, autoimmun betegségekre emlékeztető mellékhatások kialakulását idézte elő a kezelték körében. Az ipilimumab okozta legsúlyosabb nemkívánatos reakciók közé sorolható a gasztrointesztinális traktust érintő colitis, az immunmediált hepatitis és a különböző endokrin szervek funkciózavarai, azonban a bőr, az idegrendszer és a vérképző szervek érintettsége sem ritka szövödmény. A komplikációk a kezelés alatt, illetve annak befejezését követően akár hónapokkal később is megjelenhetnek, és súlyosságuktól függően, különböző dózisszteroid adásával általában jól kezelhetők (12). Az eddigi megfigyelések szerint a fenti nemkívánatos reakciók nem mutatnak összefüggést a terápiás hatással (8, 10). Megemlítendő az is, hogy sokszor az atípusos formában jelentkező autoimmunszerű mellékhatások az endokrinológusok, klinikai immunológusok és gasztroenterológusok számára is fejtörést okoznak. Természetesen a társszakkák körében is sürgető a továbbképzés ahhoz, hogy az immunonkológiai szerek okozta nemkívánatos eseményeket szakszerűen elláthassák.

A CTLA-4-hez hasonlóan a programozott sejthalál receptor 1 (PD-1) is a T-sejt-aktiváció negatív szabályozójaként ismert. Liganduma (PD-L1) számos daganatsejten és a daganatokat infiltráló immunsejtek felszínén is megjelenik. A PD-1 és PD-L1 több ponton érvényesülő kölcsönhatásának következtében a tumor képes lehet elkerülni az immunrendszer fiziológiás elimináló mechanizmusait. A PD-1 receptor és a liganduma egyaránt alkalmas célpontok a T-limfociták

funkciójának befolyásolására, melyre már a klinikai gyakorlatban használt példa van (13–15). A közelmúltban két PD-1-gátló gyógyszer is törzskönyvezésre került: először 2014-ben az USA-ban az FDA engedélyezte a pembrolizumabot és a nivolumabot az ipilimumabra vagy BRAF-gátló mellett progrediáló metasztatizáló melanomás betegek kezelésére. 2015-ben a nivolumab Európában már elsőként választható szerként került fel a melanomaellenes onkológiai szerek listájára, majd röviddel utána a pembrolizumabot is hasonló indikációval törzskönyvezték (14, 16, 17). A PD-1-gátló antitestek hatására – az ipilimumabkezeléshez viszonyítva – gyorsabban és az esetek jóval magasabb hányadában fejlődik ki tartós, kedvező daganatellenes válaszreakció (13, 16, 18). Bár a PD-1-gátlószerek hatására is hasonló, autoimmun betegségekre emlékeztető mellékhatások jönnek létre, mint az ipilimumabnál, azonban ezek jóval kisebb arányban és kevésbé súlyos formában fordulnak elő (18). Az ipilimumabbal szemben a PD-1-gátló kezelés folyamatos – nivolumab esetén 2, pembrolizumabnál 3 hetenkénti – infúziós kezelésekből áll, mely addig folytatandó, míg radiológiai vizsgálatokkal bizonyítható a kedvező terápiás hatás. Nem ismert egyelőre, hogy komplett remisszió esetén abbahagyható-e a kezelés bizonyos idő után.

Melanomában, eddig úgy tűnik, ezeknél a kezeléseknél sem használható biomarker a megfelelő célpopuláció kiválasztására. A kezdeti kutatások szerint a PD-1-ligandum expressziójának meghatározása – egyrészt a tumorsejtek, másrészt a tumort infiltráló immunsejtek felszínén – adhat némi támpontot annak eldöntésében, hogy kiknél számíthatunk kedvezőbb tumorválaszra. Vitatott azonban, hogy e paraméterek alapján érdemes-e egyáltalán szelektálni a betegeket, hiszen a metasztatikus melanomában szenvedőknél a PD-1-gátlók alkalmazásával a PD-L1-negatív esetekben is jelentősen kedvezőbb terápiás hatás érhető el, mint más klasszikus onkoterápiás modalitásokkal (17). Jelenleg kérdéses az is, hogy milyen módszerrel és a tumorsejtek mekkora hányadán kimutatott PD-1-ligandum bírhat terápiás konzekvenciával. Mi több, az is fontos megállapítása a klinikai vizsgálatoknak, hogy a PD-1-ligandum hiánya esetén az ipilimumab-nivolumab kombinált kezeléstől várható jóval nagyobb terápiás siker (17).

Sarkalatos kérdés, hogy bizonyos immunbetegségben szenvedő egyéneknél, így például kiégett rheumatoid arthritisben, psoriasisban, Hashimoto-thyreoiditisben szenvedőknél egyértelműen ellenjavallt-e az immunterápia? Mely esetben beszélhetünk „szignifikáns autoimmun betegség”-ről, és mikor vállalható a nyugalomban lévő autoimmun betegség kezelés alatti esetleges fellobbanásának veszélye annak tudatában, hogy az immunonkológiai kezelés elmaradása biztosan a beteg halálához vezet? Ismertek olyan esetek, ahol szisztémás lupus erythematosusban vagy gyulladásos bélbetegségben szenvedő páciensek részesültek ipilimumabkezelésben, és többeknél kedvező tumorválasz alakult ki az autoimmun betegségük átmeneti rosszabbodása mellett (19–21).

Felmerülhet a kérdés, hogy az immunterápiák hatékonyságát tudjuk-e növelni esetleg más klasszikus onkológiai kezelési módokkal? Vannak olyan feltételezések, melyek szerint a sugárterápia az antigénprezentáció megnövelése révén képes javítani az immunterápiák esetén a kedvező terápiás választ [22, 23]. Hasonló potencírozó hatást feltételeznek az elektrokemoterápiával kapcsolatban is. Metasztatizáló melanómában néhány eset kapcsán komplett regressziót írtak le előzetesen elektrokemoterápiával, majd ipilimumabbal kezelt betegeknél [24, 25]. Megjegyzendő, hogy a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy olyan, ipilimumabbal kezelt páciensünk volt, akinél korábban multiplex cutan metastázisok miatt elektrokemoterápia is történt. A nőbetegünkönél igen gyors komplett regressziót tapasztaltunk, mely több mint három éve fennáll.

A MELANOMÁBAN KIMUTATOTT KÜLÖNBÖZŐ SZOMATIKUS „DRIVER” MUTÁCIÓKAT CÉLZÓ TERÁPIÁK ELŐNYEI

A melanoma molekuláris patogenezisének feltérképezésekor a sejten belüli bonyolult jelátviteli utak különböző pontjain fedeztek fel különféle szomatikus mutációkat. Többségük a RAS-RAF-MEK-ERK jelösvényben jön létre. Közülük a BRAF V600E aktiváló mutációja a leggyakoribb, mely a melanomák több mint felében van jelen a patogenezisben alapvetően fontos szerepet betöltő „driver” mutációként, míg az NRAS mutációja valamivel ritkább, az esetek mindössze 15-25%-át érinti. A c-kit növekedési faktor receptor mutációi kb. 20%-ban fordulnak elő, elsősorban az acrolentiginosus és nyálkahártya-kiindulású melanomákban jellegzetesek, de kimutathatóak idősebb egyének állandóan napfénynek kitett bőrén lévő festékes daganatokban is [3].

A gyógyszerfejlesztések során a fenti melanoma „driver” mutációk szolgáltak molekuláris célpontokként. Elsőként a BRAF-gátló vemurafenib bizonyította, hogy a molekuláris genetikai analízis alapján alkalmazott célzott terápia szintén felülmúlja azokat az eredményeket, melyeket korábban a standardként alkalmazott DTIC-alapú citosztatikus kezeléssel sikerült elérni [26]. A vemurafenibet világszerte 2011-ben törzskönyvezték a BRAF V600E mutációt hordozó metastatikus melanómában szenvedők kezelésére [26–28]. A vemurafenib nyomdokában röviddel később megjelent egy másik készítmény, a dabrafenib, mely szintén a mutáns BRAF V600 kináz potens gátlószere [29]. A célzott kezelésekre jellemző, hogy nagy tumortömeget képesek gyorsan elpusztítani, így látványos hatást érhetünk el velük olyan esetekben is, ahol már súlyos állapotú a beteg, és a daganat gyors ütemben progrediál. Azonban, más célzott terápiákhoz hasonlóan, a daganatsejtek egy bizonyos idő (általában 6-9 hónap) eltelte után rezisztenssé válnak a BRAF-gátlókra, és a betegség kiújulhat [30–32]. Ezt a jellegzetes körlefolást hazai betegeinken is megfigyeltük. A vemurafenib mellékhatásaként hámeredetű tumorok (keratoacanthoma, laphámcarcino-

ma, víruspapillomák) kifejlődését, elvértve ritmuszavart (megnyúlt Q-T) és – főleg a nyári hónapokban – jelentős fényérzékenyítő hatást észleltünk a szokásos általános és vérképző szervi mellékhatások mellett [26, 27]. A dabrafenibterápia során a nemkívánatos reakciók között megjelent még a pyrexia is, azonban a hiperproliferatív mellékhatások és a fényérzékenység valamivel ritkábban fordult elő, mint a vemurafenibbel kezelt betegeknél [29].

A fenti gyógyszerekre kialakuló rezisztencia prolongálására és a mellékhatások kivédésére MEK-gátló célzott kezelés alkalmazható a BRAF-inhibitorokkal együttesen. Az európai piacon a trametinib és a cobimetinib is regisztrált MEK-inhibitor. A kombinált BRAF-MEK inhibitor terápiákkal jelentősen meghosszabbítható a molekulárisan célzott kezelésekre kialakult kedvező daganatellenes hatás, ráadásul bizonyos esetekben a mellékhatásspektrum kedvező változását is észlelték a BRAF-gátló monoterápiával összehasonlítva [33, 34]. A kombinált BRAF/MEK inhibitor kezelés során ugyanakkor magasabb arányban észlelték pyrexia fellépését.

A BRAF- és MEK-gátló szerek mindegyike szájon át adható gyógyszer, mely a betegek szempontjából rendkívül kényelmes. Megjegyzendő, hogy a gyógyszer alkalmazási módja is adott beteg esetében döntő szempont lehet a terápia megválasztásában.

A C-KIT aktiváló mutációt hordozó melanomák esetén a c-kit fehérjét gátló imatinib adása szóba jön másodvonalbeli kezelésként, bár a kezelés jelenleg nincs regisztrálva melanoma malignum indikáció esetén. NRAS-mutáns melanoma esetén sincs bizonyítottan hatékony, regisztrált célzott kezelési lehetőség, klinikai vizsgálatok folynak MEK-inhibitorok önállóan, illetve kombinációban történő alkalmazásával.

Fontos megemlíteni, hogy a már elérhető, hatékony kezelési lehetőségek ellenére továbbra is számos nyitott kérdés maradt a melanoma kezelésében: például a terápiák optimális szekvenciája, ritka, nem BRAF-mutáns melanomaformák (pl. okuláris, acrolentiginosus) kezelése stb. Ezekre a kérdésekre csak jól megtervezett, részben a dermatoonkológus-szakma által kezdeményezett klinikai vizsgálatok adhatnak megfelelő választ. Ezért a terápiás terv felállításakor a betegek esetleges bevonása klinikai vizsgálatba továbbra is mérlegelendő.

ÖSSZEGRÉS

Az áttétes melanoma malignum kezelésében az új gyógyszerek bevezetésével teljes paradigmaváltásra került sor az elmúlt 4 évben, így e rettegett kór manapság nem jelent egyértelműen befolyásolhatatlan betegséget. Mára a kemoterápia ebben a kórképben csupán palliatív kezelésnek tekinthető. A tumor molekuláris genetikai analízise és a beteg egyéni adottságainak értékelése (tumorvolumen, a tumorprogresszió üteme, társbetegségek) segítenek annak kiválasztásában, hogy az immunterápia vagy az adott tumor egyedi molekuláris adottságai alapján célzott terápia adhat-e hosszabb tartamú és jobb életminőségben töl-

tött túlélést a metasztatikus melanómában. Az optimális kezeléssel kapcsolatos számos kérdés megválaszolása azonban még várat magára, melyre csak megfelelő klinikai tapasztalat összegyűlését követően kerülhet sor. Jelenleg széles körben elfogadott alapelv, hogy a BRAF gén szomatikus mutációját hordozó melanoma okozta, tünetekkel járó, kiterjedt áttétekben szenvedő betegeknek előnyösebb kombináltan BRAF- és MEK-gátlószerrel indítani a terápiát, míg hasonlóan súlyos állapotú, BRAF vad típusú daganatos pácienseknél valamelyik PD-1-gátló lehet az elsőként választandó gyógyszer. Megjegyzendő, hogy az immunterápia sikeres lehet olyan BRAF-génmutációt hordozó melanomás betegeknek is, akiknek kisméretű, lassan terjedő, tünetet nem okozó áttétük van. A közeljövőben fejeződik be az a több központban zajló nemzetközi klinikai vizsgálat, melyben a célzott kezelések és az immunterápia eltérő sorrendben

történő alkalmazásának túlélési eredményeit hasonlítják össze, hogy megtalálják a legelőnyösebb kombinációt.

A dermatoonkológiában dolgozó kollégák számára hatalmas sikerélményt ad, egyben kihívást is jelent az új szerekekkel való kezelés. A mellékhatások ellátása egyre több ismeretet igényel a belgyógyászat és klinikai immunológia vonatkozásában. Az ebből eredő önképzés időigényes. A szakemberek túlterheltségét emellett tovább fokozzák a megnövekedett adminisztratív teendők, melyek a gyógyszerekhez való hozzáférést biztosítják. Mi több, a képalkotó vizsgálatok értékelésében is egyre nagyobb tapasztalatra kell szert tennünk. Annak érdekében viszont, hogy helyes döntéseket tudjunk hozni és kellő tapasztalatot szerezhessünk e különleges kihívást jelentő gyógyszerekkel való kezelésben, a melanomás páciensek specializált centrumokban való ellátása elengedhetetlen.

IRODALOM

1. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135–2147, 2005
2. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 24:4340–4346, 2006
3. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 9:239–271, 2014
4. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 373:1926–1936, 2015
5. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v126–v132, 2015
6. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 18:3782–3793, 2000
7. Young RC. Value-based cancer care. *N Engl J Med* 373:2593–2595, 2015
8. Lebba C, Weber JS, Maio M, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol* 25:2277–2284, 2014
9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517–2526, 2011
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723, 2010
11. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15:7412–7420, 2009
12. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 30:2691–2697, 2012
13. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 384:1109–1117, 2014
14. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372:320–330, 2015
15. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366:2455–2465, 2012
16. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 372:2521–2532, 2015
17. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34, 2015
18. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 372:2006–2017, 2015
19. Callahan MK, Flaherty CR, Postow MA. Checkpoint blockade for the treatment of advanced melanoma. *Cancer Treat Res* 167:231–250, 2016
20. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 33:1974–1982, 2015
21. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* 1–7, 2015
22. Okwan-Duodu D, Pollack BP, Lawson D, et al. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 38:119–125, 2015
23. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* 4:e1046028, 2015
24. Mozzillo N, Simeone E, Benedetto L, et al. Assessing a novel immuno-oncology-based combination therapy: Ipilimumab plus electrochemotherapy. *Oncoimmunology* 4:e1008842, 2015
25. Brizio M, Fava P, Astrua C, et al. Complete regression of melanoma skin metastases after electrochemotherapy plus ipilimumab treatment: an unusual clinical presentation. *Eur J Dermatol* 25:271–272, 2015
26. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507–2516, 2011
27. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:809–819, 2010
28. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 366:707–714, 2012
29. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380:358–365, 2012
30. Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 468:973–977, 2010
31. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 366:207–215, 2012
32. Das TM, Salangsang F, Landman AS, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature* 494:251–255, 2013
33. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 371:1877–1888, 2014
34. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 367:107–114, 2012